

Basel, 1958

Aus der Universitäts - Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. J. Berger, 1. Oberarzt

**Beitrag zur Frage der malignen Entartung am
Genitale nach Röntgen — Menolyse der Frau**

(Krankengut der Universitätsfrauenklinik Basel 1943 — 1956)

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen

Fakultät der Universität Basel

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

vorgelegt von

René Salzberg

von Basel

Basel 1960

Aus der Universitäts - Frauenklinik Basel

(Direktor Prof. Dr. Th. Koller)

Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. J. Berger, 1. Oberarzt

**Beitrag zur Frage der malignen Entartung am
Genitale nach Röntgen — Menolyse der Frau**

(Krankengut der Universitätsfrauenklinik Basel 1943 — 1956)

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen

Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

René Salzberg

von Basel

**Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. Th. Koller**

Tag der Promotion: 5. Dezember 1958

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Th. Koller für seine Bemühungen, sowie Herrn PD Dr. J. Berger, der mir während der ganzen Arbeit mit seinen Ratschlägen geholfen hat, meinen herzlichsten Dank aussprechen

In der nachfolgenden Arbeit soll anhand des Krankengutes der Universitäts-Frauenklinik Basel (1943 — 1956) versucht werden abzuklären, ob und wie weit die Röntgen- und Radiumkastration der Frau das Entstehen von Epitheltypen und Genital-Kazinomen fördert oder begünstigt. Diese Fragestellung ist keineswegs neu und wurde schon verschiedentlich diskutiert (**Frings, Linckh, Miersch, Seidmann, Wille**), ohne dass bis jetzt eine befriedigende Antwort auf dieses Problem gegeben werden konnte. Um den ganzen Fragenkomplex besser verstehen zu können, werden wir uns in den folgenden Kapiteln mit der Geschichte der Röntgenbestrahlung des Genitales sowie mit der Technik der Röntgenkastration zu befassen haben.

1. Historisches und Technik der Röntgen-Bestrahlung

Sieben Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen, 1902, bestrahlte **F. J. Deutsch** als erster Genitaltumoren. Bereits 1903 machte **Albers-Schönberg** die ersten Angaben über Kastrationsbestrahlungen. Er führte serienweise Bestrahlungen auf ein Bauchfeld in 14-tägigem Abstand durch, und zwar so lange, bis eine Amenorrhoe eintrat. Diese Technik wurde 1908 von **Béclère** in der Weise abgeändert, dass er die Frauen in 10—14 Einzelsitzungen bis zu einer Gesamtzeit von $2\frac{1}{2}$ -Stunden bestrahlte. 1912 benutzten **Eymer** und **Menge** die durch Röntgenbestrahlung erzielte Amenorrhoe als zusätzliches Heilmittel bei verschiedenen Adnexerkrankungen. 1914 führten **Seitz** und **Wintz** den Begriff der „Kastrationsdosis“ ein. Sie bezeichneten damit jene Menge Röntgenstrahlen, welche sämtliche Follikel des Ovars zerstören soll, was sie auf Grund des klinischen Symptoms der Amenorrhoe annahmen. Allerdings machten sie die Voraussetzung, dass die ganze Strahlendosis in einer Sitzung gegeben werden muss. Dies ist der Hauptunterschied gegenüber früheren Methoden. **Wintz** konstruierte im weiteren einen Tubus, der eine unerwünschte Strahlung, vor allem nach der Seite, in Wegfall bringen sollte, den sogenannten Wintz'schen Tubus: durch Aufdrücken dieses Tubus auf die Haut wird diese etwas anämisch und deshalb für die Strahlen weniger empfindlich. Als Kastrationsdosis legten sie **34% der Hauterythemdosis** fest. Die Hauterythemdosis, im folgenden als HED bezeichnet, hat man als diejenige Strahlenmenge festgelegt, die imstande ist, sechs bis sieben Tage nach der Bestrahlung auf der Haut ein flüchtiges Erythem zu erzeugen. Den Wert von 34% der HED, den Seitz und Wintz als Kastrationsdosis postulierten, ermittelten sie auf rechnerischem und biologischem Wege mit **290 r**. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die Definition des **r**: 1 r ist diejenige Strahlenmenge, die in 0,001293 g Luft (= 1 ml) eine elektrostatische Einheit jonisiert. Kurz darauf gaben **Kroenig** und **Friedrich** diese Kastrationsdosis auf ein Bauchfeld von 20 X 20 cm in einer dreistündigen

Sitzung. Ein anderer Autor, **Uebel** gibt die obige Dosis auf zwei Bauchfelder. Er betont jedoch, dass diese Strahlenmenge nicht immer erforderlich sei. In besonders günstigen Fällen genügte zur Erzeugung einer Daueramenorrhoe 21% der HED. 1920 führten wiederum **Seitz und Wintz** die **Erlanger-Bestrahlungsmethode** ein, eine Konzentrationsmethode. Sie arbeitet mit einer Siederöhre, die vier Felder von 6×8 cm bei einem Fokus-Haut-Abstand von 23-cm und einer Filterung von 0,5 Zn bestrahlt. Diese Technik wird im wesentlichen noch heute angewandt.

Erwähnenswert ist auch noch die früher eine Zeitlang empfohlene temporäre Ausschaltung der Ovarialtätigkeit durch Röntgenstrahlen, die sogenannte „temporäre Röntgenkastration“. Diese ist als Behandlungsmethode der Gebärmutterblutungen im geschlechtsreifen Alter aus eugenischen Gründen abzulehnen, da durch kleinste Strahlendosen, sofern ein Gen durch ein Elektron getroffen wird und es zur Ionisation kommt, eine **Mutation** bedingt werden kann. Allerdings gibt es eine Strahlendosis, die in vielen Fällen die Follikelreifung und damit die Periodenblutung vorübergehend ausschaltet, was dadurch erklärt werden kann, dass die in Entwicklung begriffenen Follikel strahlenempfindlicher sind als die ruhenden Follikel, später also wieder neue Follikel heranreifen können. Diese Dosis beträgt für präklimakterische Frauen etwa 250 r, ist aber bei jüngeren Frauen höher. Ebenso ist die Strahlenempfindlichkeit der Follikel verschieden. Dies erklärt einerseits die methodischen Schwierigkeiten, und andererseits, warum die temporäre Röntgenausschaltung der Eierstockfunktion verworfen werden muss (**Martius**).

II. Biologische Wirkungen der Strahlen

Jede tierische Zelle ist durch radioaktive Strahlen beeinflussbar. Unter der Wirkung der absorbierten Strahlenmenge (und nur diese ist massgebend!) wird innerhalb der Zelle der Kolloidzustand verändert, das Eiweiss denaturiert. Genau sind allerdings die Vorgänge innerhalb der Zelle noch nicht bekannt. Die Störungen der Vitalität der Zelle sind umso stärker, je länger und intensiver die Strahleneinwirkung war. Bei kleinen Strahlenmengen kann die Zelle sogar eine Steigerung ihrer Lebensäußerung zeigen. Bei stärkerer Strahlenschädigung tritt der Tod der Zelle ein mit nachfolgendem Wegfall aus dem Zellverband. Induration und Sklerosierung sind die Folgen. Die allgemeinen Veränderungen des Organismus sind die Konsequenzen dieser lokalen Gewebeumstellung. Die morphologischen Veränderungen der Zellstruktur nach Strahlenschädigungen sind recht charakteristisch. Die geschädigte Stelle stirbt nicht unmittelbar im Anschluss an die Bestrahlung ab. Erst nach einem zeitlichen Intervall beginnt die Zelle zu quellen, der Kern schrumpft und verklumpt. Im Protoplasma treten Vakuolen auf, es wird homogen, schlecht färbbar. Kern-

fragmente und Protoplasmaschollen sind die Überreste des Zelleibes, bis auch diese durch die resorptive Tätigkeit der Umgebung verschwinden (**Bucher, Hamperl, Lacassagne, Graham, Berger**). Wie entsteht aber nun unter dem Einfluss der Röntgenbestrahlung ein Karzinom? Auf diese Frage sind noch lange nicht alle Antworten gegeben, aber einen Schlüssel scheinen doch die letzten Arbeiten von **Warburg** zu geben, der auf Grund seiner Forschungen folgende Hypothesen aufstellte:

Die Krebszellen entstehen aus normalen Körperzellen in zwei Phasen. Die erste Phase ist die irreversible Schädigung der Atmung. Diese kann durch irgendeine Noxe verursacht sein, sei es durch ein Pharmakon oder in unserem speziellen Fall durch Röntgenstrahlen. Auf diese erste Phase folgt als zweites Stadium der Krebsentstehung ein langer Kampf der geschädigten Zellen um ihr Dasein, wobei ein Teil der Zellen zugrunde geht, während es einem anderen Teil gelingt, die unwiederbringlich verlorene Atmungsenergie durch **Gärung** zu ersetzen. Wegen der morphologischen Minderwertigkeit der Gärungsenergie werden hierdurch die hochdifferenzierten Körperzellen umgewandelt in undifferenzierte, ungeordnet wachsende Zellen — Krebszellen. Warburg behauptet also, dass der karzinogene Einfluss der Röntgenstrahlen darauf beruhe, dass gewisse Stellen der Chromosomen, an denen der Atmungsvorgang der Zelle abläuft, durch die Strahlen irreversibel geschädigt werden. Wieweit seine Theorien stimmen, wird die Zukunft zu zeigen haben.

III. Radiosensibilität der verschiedenen Zellgruppen des Ovars

Ohne Zweifel haben die Röntgenstrahlen die grösste Wirkung auf den **Zellkern**, ganz besonders, wenn sich dieser in Teilung befindet, und erst in zweiter Linie wird das **Zellprotoplasma** beeinflusst.

Die **Graaf'schen Follikel** sind die strahlenempfindlichsten Teile des Ovars, sie sind um 25% sensibler als die Primordialfollikel (**Seitz, Wintz**). Die grösste Strahlenempfindlichkeit hat im Proliferationsstadium der vollreife Follikel. Granulosazellen zum Beispiel sind in diesem Stadium um 17% empfindlicher als in Vollreife (**Seitz, Wintz**). Die Empfindlichkeit auf Röntgenstrahlen hängt also ab von der **Teilungsgeschwindigkeit** der Zellen.

Das Ei selbst ist in allen Stadien radiosensibler als die Follikel (Granulosazellen). Deshalb ist die Möglichkeit der elektiven Schädigung der Eizelle (das heisst ohne Schädigung der Granulosazellen) gegeben. Das Resultat kann eine Follikelreifung mit degenerierter Eizelle sein. Die Strahlenresistenz steigt stark an, sobald die Eizelle nach der Ovulation den Follikelzellverband verlassen hat.

IV. Zeitlicher Eintritt der Amenorrhoe

Der zeitliche Eintritt der Amenorrhoe ist von drei Faktoren abhängig:

1. Grösse der applizierten Dosis
2. Zeitpunkt der Bestrahlung
3. Bestrahlungsart

1. Grösse der applizierten Dosis

Bei einer Bestrahlung mit einer Dosis unter 34% der HED tritt nicht immer sofort eine Daueramenorrhoe ein, sondern eine oder mehrere Perioden folgen noch nach. **G. F. Winter** und **P. Pots** kastrierten 47 Frauen mit 34% der HED. Die Hauptindikation dazu war ein Uterus myomatosus.

Bei 7 Frauen trat keine Blutung mehr auf

Bei 23 Frauen trat eine Blutung auf

Bei 10 Frauen traten 2—4 Blutungen auf

Bei 7 Frauen traten unregelmässig rezidivierende Blutungen auf

Sie stellten fest, dass das Endometrium im Durchschnitt nach 42 Tagen ein funktionsloses (=ruhendes) Epithel zeigte. Nach weiteren 30 Tagen trat dann eine Atrophie ein. Die Verfasser konnten keine direkten Strahlenschädigungen des Endometriums feststellen. Der Grund für diese Vorgänge liegt darin, dass die reifen Graaf'schen Follikel in ihrer Entwicklung zum Corpus luteum nicht gehindert werden und so noch eine bis mehrere Menstruationen verursachen. Dies zeigt also, dass es die Vorstadien der Graaf'schen Follikel sein müssen, die geschädigt werden.

2. Zeitpunkt der Bestrahlung

Selbst bei einer Dosis von 34% der HED, die man mit ungefähr 290 r bestimmen kann, tritt also nicht immer eine sofortige Daueramenorrhoe auf. Die Ursache ist im Zusammenhang des Bestrahlungstages (oder der Bestrahlungszeit) mit dem Zyklus zu suchen:

- a) eine Bestrahlung kurz nach der letzten Regelblutung bringt meist hundertprozentigen Erfolg.
- b) eine Bestrahlung in der zweiten Hälfte des Intermenstruums kann meistens eine bis mehrere Blutungen nicht verhindern. Nach Seitz haben 96% der Patientinnen noch mindestens eine Blutung.

Die Bestrahlung in der ersten Hälfte des Intermenstruums trifft den reifen, noch nicht gesprungenen Follikel. Bei der Dosis von 34% der HED tritt eine Schädigung auf, sodass sich keine Umwandlung zum Corpus luteum vollzieht, es tritt also keine weitere Periodenblutung mehr auf. Das

Corpus luteum hingegen, das in der zweiten Hälfte des Intermenstruums von den Strahlen getroffen wird, ist gegen diese resistenter. Deshalb genügen 34% der HED nicht, um seine volle Ausbildung zu verhindern. Das Corpus luteum-Hormon im Kreislauf wird von den Röntgenstrahlen nicht beeinflusst, es kommt also mit ziemlicher Sicherheit zu einer nochmaligen Blutung.

Diese theoretischen Erwägungen geben dem Arzt also die Möglichkeit, mit der Röntgenbestrahlung

- a) einen schnellen Erfolg zu erzielen, wenn er sie in der ersten Hälfte des Intermenstruums appliziert.
- b) die Daueramenorrhoe langsam zu erreichen, wenn jene in der zweiten Hälfte der Zeit zwischen zwei Menstruationen durchgeführt wurde (**Linckh**).

3. Bestrahlungsart

Diese Bedingung endlich wird uns ohne weiteres klar, wenn wir uns die verschiedenen Bestrahlungsmethoden vor Augen halten, die im Laufe der Jahre praktiziert wurden. Die Standard-Röntgenkastrations-Bestrahlungsart, so wie sie heute an den meisten Frauenkliniken ausgeführt wird, besteht darin, von vier verschiedenen Hauptfeldern aus, zwei ventral und zwei sacral, die mehrmals erwähnte Kastrationsdosis von 290 r ins Gewebe zu bringen. Es muss betont werden, dass auch diese Art der Bestrahlung keine sichere Gewähr für ein sofortiges Sistieren von Genitalblutungen bietet, da weitere Faktoren ebenfalls eine gewisse Rolle spielen (Adipositas der Patientin, Alter!).

V. Die Curettage vor der Röntgenkastration

Unbedingt muss man anraten, vor der Kastration durch Röntgenstrahlen eine Probeabrasio durchzuführen, denn nicht immer sind ja die Gründe für die Genitalblutungen eindeutig bekannt. Die einzig sichere Methode der Erkennung eines Corpus-Karzinoms zum Beispiel ist immer noch die Curettage mit anschliessender histologischer Untersuchung des entnommenen Materials. Ein unerkannt vorliegendes Karzinom des Uterus könnte sogar durch die für die Geschwulstbestrahlung unerschwellige Röntgendosis zum weiteren rapiden Wachstum angeregt werden! **Hirschberg** referiert über 244 Curettagen, bei denen vorher die Ursache der Genitalblutung nicht sicher festgestellt werden konnte. Es fanden sich dabei 20 Mal ein Corpus-Karzinom und zwei Mal ein Sarkom! Im Anschluss daran berichten **Meyer** und **C. Kaufmann** über ihre Erfahrungen auf demselben Gebiet. Sie führten die Probecurettage in 260 Fällen durch und

fanden in 29 Fällen ein Corpus-Karzinom; neun davon waren vor der Curettage gänzlich Karzinom-unverdächtig.

Aus diesen Gründen ergibt sich, dass die Patientinnen den relativ kleinen Eingriff einer Curettage gegenüber dem wichtigen Ausschluss des Corpus-Karzinoms ohne weiteres auf sich nehmen können. Erst wenn eindeutig feststeht, dass keine maligne Geschwulst die Blutungen verursacht, ist man berechtigt, die Röntgenkastration durchzuführen.

VI. Kontraindikationen

Im folgenden sind kurz die Kontraindikationen gegen eine Röntgenkastration zusammengestellt:

1. „Jugendliches Alter“ der Patientin und damit die Aussicht, durch eine Operation die Konzeptionsfähigkeit zu erhalten, das heisst nicht vor 45 Jahren.
2. Submuköser Sitz der Geschwulst
3. Grosse Beweglichkeit gestielter subseröser Myome (Stieldrehung!)
4. Einklemmungserscheinungen und Verdrängung bei zu grossen Tumoren
5. Verdacht auf gleichzeitige maligne Entartung
6. Starke Anaemie
7. Gravidität
8. Vegetativ-endokrin stigmatisierte Intellektuelle

Patientengut

Eine Übersicht über das Patientengut, das dieser Arbeit für die folgenden Kapitel zugrunde liegt, zeigt, dass in den Jahren 1943 bis 1956 im Frauenspital Basel total 628 Röntgenkastrationen durchgeführt worden sind (**Jahresberichte**).

Bei der Einführung der neuen intensiven Karzinom-Früherfassungsmethoden im Jahre 1953 (Kolposkopie nach **Hinselmann**, Karzinom-Zyto-diagnostik nach **Papanicolaou**), bot man sämtliche Frauen, die bis anhin röntgenkastriert worden waren, zu einer Kontrolle auf, ebenso sämtliche Frauen, die nach 1953 menolysiert worden sind. Es werden in dieser Arbeit nur diejenigen Fälle besprochen, die nach der Röntgenkastration kontrolliert wurden oder von denen wir durch deren Hausärzte Bericht erhielten. Dies betrifft 206 Patientinnen (33%).

1. Alter der Patientinnen

Bei den meisten der röntgenkastrierten Frauen handelt es sich um Patientinnen im praeklimakterischen Alter, ferner Frauen in der Menopause. Tabellarisch sieht die Altersverteilung wie folgt aus:

Gesamtzahl der Patientinnen	206
davon waren zwischen 39 u. 45 Jahren	21 ungefähr 10,2%
46 u. 50 Jahren	100 ungefähr 48,6%
51 u. 55 Jahren	76 ungefähr 36,9%
56 J. u. älter	9 ungefähr 4,3%

Die jüngste der mit Röntgenstrahlen kastrierten Patientinnen war 39 Jahre alt, die älteste 60.

Wir sehen also auch bei unserem Krankengut, dass sozusagen keine Röntgenmenolysen im konzeptionsfähigen Alter durchgeführt wurden. Wir haben dies ja als eine der Haupt-Kontraindikationen ausdrücklich festgehalten.

Die Ablehnung der Strahlentherapie bei den juvenilen Blutungen, ebenso auch bei allen Gebärmutterblutungen im fortpflanzungsfähigen Alter der Frau bezieht sich auch auf die intrauterine Radiumbehandlung mit Gamma-Strahlen (**Martius**).

2. Indikationen zur Röntgenkastration

Die Übersicht über die durchgeführten Röntgenkastrationen, aufgeteilt nach Indikationsstellungen, ergibt folgendes Bild:

Uterus myomatosus	41 ungefähr 20,0%
Glandulär-zystische Hyperplasie	71 ungefähr 34,5%
U. myomatosus + Gl. zyst. Hyp.	23 ungefähr 11,0%
Poly- oder Hypermenorrhoe	2 ungefähr 1,0%
Endometriose	1 ungefähr 0,5%
RX wegen Meno- und Metrorrhagien mit verschiedenen Ursachen	66 ungefähr 32,0%
Spezielle Fälle: a) 1 Urethral-Ca	2 ungefähr 1,0%
b) 1 Peritonitis-Tbc	

Wir sehen also aus der obigen Zusammenstellung, dass mehr als die Hälfte der Fälle wegen Uterus myomatosus und glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums röntgenkastriert wurden. In erster Linie war der Eingriff natürlich durch die immer wieder auftretenden Blutungen gerechtfertigt, in zweiter Linie durch die heute von verschiedenen Autoren aufgestellte These, dass das Follikelhormon einen wichtigen Ein-

fluss auf die Entstehung des Gebärmutter Schleimhaut-Krebses ausübe. **L. Vaczy** berichtet aus der Budapester Frauenklinik, dass er bei 364 Fällen von glandulär-zystischer Hyperplasie nachher 8 Uteruskarzinome habe auftreten sehen. Dies sind 2,1%, während die normale Häufigkeit des Genitalkrebses bei der Frau ca. 0,5 Promille ausmacht! **Herrel** publiziert, dass er bei einem grossen Krankenmaterial bei kastrierten Frauen nie habe ein Uteruskarzinom beobachten können. Allerdings zieht er die chirurgische Kastration der röntgenologischen vor. Es könnte die Röntgenkastration das Uteruskarzinom prophylaktisch bei Patientinnen mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie verhindern.

3. Anzahl der Graviditäten vor der Kastration

Die Anzahl der durchgemachten Graviditäten (inklusive Aborte) ergibt für die Patientinnen, die dieser Arbeit als Krankengut zugrunde liegen, ein ähnliches Bild, wie es die Durchschnittsbevölkerung der Stadt Basel zeigt, nämlich ein Ansteigen der Rate bis zu zwei Graviditäten, dann eine kontinuierliche Abnahme. Übereinstimmend wird von allen Autoren die Feststellung gemacht, es könne kein Zusammenhang zwischen Karzinomentstehung nach Röntgenkastration und Parität gefunden werden (**Linckh, Miersch, Wille**).

4. Symptome vor und nach der Menolyse

Als hauptsächlichstes und wichtigstes klinisches Symptom vor der durchgeführten Röntgenkastration ist natürlich die genitale Blutung zu erwähnen. Mit Ausnahme eines einzigen Falles sistierten die Blutungen nach der Bestrahlung mit der üblichen Kastrationsdosis. Dieser eine Fall musste sechs Monate später nochmals mit der Hälfte der schon applizierten Röntgenstrahlen bestrahlt werden, worauf es auch dort zu einem Aufhören der Hämorrhagie kam. Als weitere Symptome seien noch Unterleibsschmerzen, Kontaktschmerzen, allgemeines Unwohlsein und Gewichtsverlust erwähnt.

Bei der Kontrolle der Frauen wurde speziell darauf geachtet, dass neben den organischen (cytologischen, histologischen) auch die psychischen Konsequenzen der Röntgenkastration erfasst wurden. Die meisten Patientinnen klagten über keine Störungen oder Ausfallserscheinungen, während andere (total 18) angaben, sie hätten **Wallungen**. Bei der Mehrzahl dieser Frauen traten aber diese Wallungen erst 1 bis 8 Jahre nach erfolgter Kastration auf, sodass ein direkter Zusammenhang mit der Bestrahlung abgelehnt werden kann. Bei zwei Frauen traten 3 und 5 Jahre später Schmerzen in der Lumbal- und Sacralgegend auf. Auch diese

grosse zeitliche Differenz zwischen Bestrahlung und subjektiven Beschwerden lässt schliessen, dass sie nicht eine Folge der Kastration sind. **A. J. Bret** und **M. Bardiaux** berichten, dass nach Röntgenkastrationen eine Kalkverarmung der Wirbelkörper auftrate, die Schmerzen im Bereich der Brust- oder Lendenwirbelsäule verursachen könnte. Als weitere, uncharakteristische Nebenerscheinungen erwähnen sie eine ganze Reihe psychischer Störungen, so unter anderem Minderwertigkeitskomplexe, Schlaflosigkeit und Abnahme der Libido. Hingegen betonen die beiden oben genannten Autoren, dass das Genitale sich nicht wie im Klimakterium verändere. Interessant ist weiter der biochemische Befund, den die beiden Autoren erwähnen, nämlich, dass nach Kastration im Harn eine Vermehrung der Phenol- und Verminderung der 17-Keto-Steroide festzustellen ist.

Sämtliche Frauen, die im Frauenspital Basel während der letzten Jahre in Kontrolle standen, wurden bei jeder Konsultation kolposkopiert und das Vaginal-, Portio- und Cervicalsekret cytologisch untersucht. Stellte man bei der Schiller'schen Jodprobe eine jod-negative Stelle fest, so wurde eine Probeexcision ausgeführt. Bei 198 Patientinnen konnten im Verlaufe der Untersuchungen keinerlei nach der Röntgenmenolyse aufgetretene Epithelotypen oder maligne Geschwülste der Portio vaginalis uteri festgestellt werden. Das cytologische Bild der Genitalsekrete zeigte oft Strahlenveränderungen (3—7 Tage nach Bestrahlung: Leukocytose; Zellveränderungen: Vergrösserungen, „blowing-up“, Vakuolen, Kernmitosen, Kernpyknosen (**Berger**)), aber keine Atypien. Die Probeexcisionen waren vollkommen unverdächtig.

Bei 8 Patienten (4%) entstand Jahre nach der Menolyse am Genitale eine bösartige Geschwulst.

Fall 1: Fr. S. — G., 1895.	RöKa 1955 1956: Kystademonia papilliferum mit Epithelotypen
Fall 2: Fr. D. — M., 1897.	RöKa 1946 und 1949 1951: Ca corporis uteri
Fall 3: Fr. M. — A., 1889.	RöKa 1946 1949: Ca corporis uteri
Fall 4: Fr. S. — B., 1900	RöKa 1945 1948: Plattenepithel-Ca der Portio
Fall 5: Fr. G. — R., 1895	RöKa 1945 1949: Nicht verhornendes Plattenepithel-Ca d. Portio
Fall 6: Fr. P. — G., 1898	RöKa 1948 1954: Plattenepithel-Ca der Portio

Fall 7: Fr. H. — K., 1897

RöKa 1945

1954: Gland. -zyst. Hyperplasie
mit Übergang zu papillär
wachsendem Adeno-Ca des
Corpus uteri

Fall 8: Fr. F., 1897

RöKa 1944

1954: Kombiniertes Adeno- und
Plattenepithel-Karzinom in
Corpus und Cervix uteri

Lokalisation des Korzinoms

Bei den beobachteten Fällen trat das Karzinom an vier verschiedenen Stellen auf:

Collum uteri	Portio:	—————→	3 Fälle (Fälle 4, 5, 6)
	Cervix uteri:	—————→	1 Fall (Fall 8)
Corpus uteri:		—————→	3 Fälle (Fälle 2, 3, 7)
Ovar:		—————→	1 Fall (Fall 1)

Abgesehen von Fall 1 trat die bösartige Geschwulst also in allen Fällen nicht am Ovar selbst auf. Wir müssen aus diesem Grunde unbedingt annehmen, dass die Karzinome am Uterus oder an der Cervix und Portio nicht eine Folge der direkten Einwirkung der Röntgenbestrahlung sein können, denn wir wissen ja, dass die Röntgenkastration nur indirekt ein Sistieren der Genitalblutungen nach sich zieht, dass also die Amenorrhoe nicht eine primäre Folge der Strahlenwirkung ist, sondern via hormonale Steuerung des Genitalzyklus durch die Ovarien zustande kommt. Selbstverständlich müssen wir als Voraussetzung dafür annehmen, dass die Bestrahlungen fachgerecht durchgeführt wurden, und dass keine Strahlenstreuungen stattgefunden haben. Dies dürfen wir aber tun, da die Arbeit nur Patientinnen berücksichtigt, die in neuerer Zeit bestrahlt wurden, das heisst mit gut steuerbaren Apparaturen.

Es bleibt uns also noch Fall 1 zur Diskussion. Bereits 1947 wurde eine grosse Ovarialcyste rechts diagnostiziert; diese wurde zum Teil reseziert und dazu noch eine supravaginale Amputatio uteri durchgeführt. Die Patientin war dann beschwerdefrei bis zum Jahre 1955, wo sie dann wieder in die Klinik eintrat und man den Befund eines Adnex-Tumors rechts erhob. Die differentialdiagnostischen Erwägungen zogen das Rezidiv der schon 1947 behandelten Ovarialcyste oder eine Endometriose in Betracht. Die Patientin wurde wegen der Genitalblutungen im Jahr 1955 röntgenkastriert. 1955 war nach wie vor im Douglas ein Tumor palpabel. Eine erste Curettage 1956 ergab als Befund: „Granulationsgewebe mit Pseu-

doxanthomzellen". Eine zweite Curettage und Punktion im gleichen Jahr das Resultat: „Cystadenoma papilliferum mit Epithelatypien“. Es wurde daraufhin eine Behandlung mit Radium-Einlage in die Vagina durchgeführt. Der Allgemeinzustand der Patientin im jetzigen Moment ist zufriedenstellend. Dürfen wir in diesem Fall nun annehmen, dass die Röntgenkastration irgendeinen Einfluss auf die Karzinogenese gehabt habe? Unsere Ansicht geht dahin, auch in diesem Fall einen direkten Einfluss der Strahlen auf die Entstehung von atypischen Zellen abzulehnen.

Viel mehr müssen wir annehmen, dass im Laufe der Jahre 1947 bis 1955 ein Rezidiv der Ovarialcyste aufgetreten ist, das in dieser Zeit maligne entartete. Die maligne Entartung ist ja gerade bei dieser Art von Kystademonen relativ häufig (**Hamperl**). Es läge höchstens noch die Vermutung nahe, dass die Röntgenbestrahlung, die zur Kastration führte, eine für die Karzinom-Therapie unterschwellige Dosis war. Sie hätte darum die Krebszellen zu vermehrtem Wachstum anregen können. Aber auch in diesem Fall wäre diese Wirkung der Strahlen keine direkte, sondern höchstens eine Aktivierung eines schon vorbestehenden Karzinoms.

Intervall Röntgenkastration — Auftreten des Karzinoms

Wir müssen, wenn wir ein Karzinom als Spätschädigung nach einer Röntgenbestrahlung auffassen, unbedingt ein Intervall von mehreren Jahren zwischen Bestrahlung und Auftreten des Karzinoms postulieren.

Die Degeneration des geschädigten Zellverbandes, das Entstehen von Atypien und im weiteren von krebsartigen Wucherungen mit allen klinischen Konsequenzen ist nicht ein Prozess, der sich in wenigen Wochen abspielt. Hingegen ist man heute immer noch sehr im Unklaren, welches der minimale Zeitabstand ist, nach dem ein Karzinom manifest werden kann. Gerade in dem einen Fall, den wir als als suspekt erachten können (Fall 1) ist aber das Zeitintervall zwischen Röntgenkastration und Erscheinen der malignen Ovarialcyste so kurz (8 Monate), dass wir aus diesem Grunde einen Zusammenhang ablehnen müssen. Bei Fall 2 (Intervall 2 Jahre) ist zu bemerken, dass die Patientin schon einmal im Jahre 1946, das heisst 3 Jahre vor der 2. Röntgenkastration bestrahlt wurde, aber offensichtlich mit einer zu kleinen Dosis, um eine Daueramenorrhoe zu erzeugen, deshalb können wir hier das Intervall eigentlich grösser annehmen als es den Anschein hat. Bei allen übrigen Fällen wäre die Zeitspanne im Bereich der theoretischen Möglichkeit der Karzinomentstehung nach der Bestrahlung, aber wir müssen den Zusammenhang dort aus anderen, weiter unten zu diskutierenden Gründen, ablehnen.

Brückensymptome

Ein wichtiger Faktor zur Begutachtung des Einflusses der Röntgenstrahlen wäre noch das Bestehen gewisser Symptome, die unseren Verdacht dahin lenken könnten,

1. die Bestrahlung habe einen schon latent vorbestehenden Prozess aktiviert und zur klinischen Manifestation gebracht.
2. das Karzinom habe schon offensichtlich vorher bestanden und sei nicht diagnostiziert worden.

Fall 6 zeigte 4 Jahre nach der Röntgenkastration erstmals wieder Kontaktblutungen, die 2 Jahre später zur Diagnose des Portiokarzinoms führten. Fall 1 wurde im vorherigen Kapitel besprochen. Bei Fall 8 haben wir ein beschwerdefreies zehnjähriges Intervall. Fall 2 ebenfalls keine Brückensymptome, ebenso Fall 3, 4, 5 und 7. Wir haben also in allen Fällen, mit Ausnahme von Fall 1, beschwerdefreie Intervalle von 2 — 10 Jahren. Wir können aus diesem Grunde also nicht behaupten, die Röntgenstrahlen hätten schon vorbestehende pathologische Prozesse aktiviert. In dieser Ansicht wurden wir auch dadurch bestärkt, dass sich im Laufe der kolposkopischen und cytologischen Kontrollen, denen sich die Frauen nach der Röntgenmenolyse unterzogen, nie ein suspekter cytologischer oder histologischer Befund (zum Beispiel im Sinne einer gesteigerten Zellatypie nach **Hinselmann**) zeigte.

Schlussfolgerungen

Aus allen oben besprochenen Gründen müssen wir annehmen, dass die Entstehung von Karzinomen nach Kastrationen mit Röntgenstrahlen zum mindesten sehr unwahrscheinlich ist. Gegen eine solche Relation sprechen das Auftreten der Geschwülste am Uterus und nicht am Ovar (ausser in einem Falle, der speziell diskutiert wurde) und das vollständige Fehlen von Brückensymptomen, die darauf hindeuten könnten, dass im Laufe der Jahre, die zwischen Kastration und Auftreten des Karzinoms verstrichen, eine „Enttypisierung“ der Zellen stattgefunden haben könnte. Wir können aus diesem Grunde behaupten, dass die Röntgenmenolyse ein guter und im Vergleich zu anderen Verfahren nicht gefährlicherer therapeutischer Weg ist, um Genitalblutungen zur Zeit des Klimakteriums, die sicher nicht bösartigen Ursprungs sind, zu bekämpfen. Wichtig bleibt aber immer, dass die Bösartigkeit des die Blutung verursachenden pathologischen Prozesses ausgeschlossen wird.

Wir können in diesem Zusammenhang nicht genauer auf die Behauptung verschiedener Autoren eingehen (**Vaczy, Herrel, Vorster**), das Bestehen einer glandulär-cystischen Hyperplasie der Uterusmukosa begünstige die Entstehung eines Corpus-Karzinoms: Bei den 4 Fällen von Corpus-Ca (Fälle 2, 3, 7 und 8), die wir beobachteten, wurde in keinem Fall das Bestehen einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums durch eine Curettage nachgewiesen, sodass diese Hypothese bei der Frage der Karzinomentstehung in unseren 4 Fällen von Corpus-Ca wegfällt.

Zusammenfassung

Im ersten, allgemeinen Teil wird nach einer historischen Einleitung die Wirkung der Röntgenstrahlen am Genitale der Frau besprochen. Im zweiten, speziellen Abschnitt werden an Hand des Krankenmaterials des Frauenspitals Basel (1943 — 1956) die Vor- und Nachteile der Röntgenmenolyse diskutiert. Unter den 206 röntgenkastrierten und nachkontrollierten Frauen traten 8 Fälle von Karzinom auf, wobei jedoch nirgends ein direkter Einfluss der Bestrahlung nachgewiesen werden konnte. Die Röntgenkastration wird deshalb als gute Therapie der gutartigen Genitalblutungen bei präklimakterischen und menopausierten Frauen empfohlen.

Neuester Literaturnachweis

- Albeaux-Fernet, M., Mazabrand M., et Robert J.:** Cytologie vaginale dans la ménopause et dans la castration. Sem. Hôp. Paris, 4415—4420 (1954)
- Berger, J.:** Der zytologische Abstrich nach der Röntgen-Radium-Bestrahlung. *Oncologia* **7**, 130 (1954)
- Bret, A. J., et Bardiaux, M.:** Les ostéoporoses de castration. *Rev. franç. Gynéc.* **50**: 295 — 305 (1955)
- Bucher, K.:** Vorlesungen über Pharmakologie, 1957.
- Frings, J.:** Behandlung klimakterischer Blutungen mit alpha-Strahlen des Radiums. *Zbl. Gynäk.* **77**: 1790-1792 (1955)
- Godts, P.:** Belg. Tijdschr. Geneesk. **10** (1954)
- Guggisberg, H.,** Lehrbuch der Gynäkologie, 2. Auflage (Verlag von S. Karger, Basel, 1947)
- Hamperl, H.:** Lehrbuch der Pathologie, 21. Auflage (Springer Verlag Berlin 1954)
- Hohl, K.:** Experimentelle Untersuchungen über Röntgendefekte und chem. Effekte auf die Mitose. *Oncologia* 1949.
- Jahresberichte** des Frauenspital Basel 1943 — 1956.
- Koch, F.:** Über Karzinom- und Sarkombildung am Genitale nach Kastrationsbestrahlung. Frauenklinik Erlangen. 1954.
- Linckh, H.:** Aussichten und Erfolg der Röntgenkastrationsbestrahlung bei präklimakterischen und klimakterischen Blutungen. *Med. Diss.* (München 1950)
- Martius, H.:** Lehrbuch der Gynäkologie, 4. Auflage (Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956)
- Miersch, E.:** Die Röntgenkastration. *Med. Diss.* (Leipzig 1946)
- Schönbauer, L. und Schmidt-Ueberreiter, E.:** Kastration bei Carcinoma mammae. *Wien. klin. Wschr.* 847-849 (1955)
- Seidmann, L.:** Beitrag zur Frage der Röntgenkastration bei Frauen. *Med. Diss.* (Lausanne 1939)
- Thayssen, V. E.:** Der Erfolg der Röntgenkastration bei Brustkrebs. *Acta radiolog.* **29,3**. 189. (1953)
- Váczy, L.:** Beiträge zur Rolle des Follikelhormons bei der Entstehung des Gebärmutter Schleimhautkrebses (Budapester Frauenklinik). *Oncologia* 1949
- Warburg, O.:** *Science* **123**, 309 (1956).
- Wille, P.:** Indikationen und Erfolge der Röntgenkastration. *Med. Diss.* (Berlin 1952)
- Winter, F. G. und Pots, P.:** Vergleichende morphologische Untersuchungen am Endometrium und Vaginalepithel nach Röntgenkastration. *Arch. Gynäk.* **187**, 282 — 304, (1955).

